

多因子遺伝性疾患におけるcase-control studyは疾患感受性遺伝子単離法として有効か？—単一遺伝子病でのcase-control studyでの経験—

中山智祥

日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野

【目的】多因子遺伝性疾患の疾患感受性遺伝子を単離する方法としてcase-control studyが広く実施されているが感度や再現性に問題があり、実際に感受性変異を単離するにあたって真に有効な方法かは議論の余地がある。本研究では単一遺伝子病においてcase-control studyを行い、塩基配列決定法で原因変異が単離できるかどうかを検証した。

【方法】本研究では網膜色素線条症（AS）を採り上げた。これは皮膚疾患である弾力線維性仮性黄色腫（PXE）を合併することが多い。我々はPXEの原因遺伝子とされるABCC6遺伝子がASの原因遺伝子である可能性を示唆している。対象はAS群54例、眼底疾患および全身疾患のない正常コントロール群150例である。ABCC6遺伝子内にある5個のSNPsの遺伝子型を決定し、AS群とコントロール群との間で個々のSNPおよびハプロタイプを用いた関連解析を施行、次に塩基配列決定法を施行した。

【成績】

個々のSNPsを用いた関連解析では5個すべてで有意差を示し、ハプロタイプを用いた関連解析ではoverall distributionで有意差があり($p < 0.0001$)、7個のハプロタイプが有意差を示した。ASに特異的なハプロタイプを呈した12人のAS患者について塩基配列決定法を施行し6つのAS原因変異(p.R419Q、p.E422K、c.2542delG、Del_Exon23、c.3774-3775insC、p.E1427K)を発見、それぞれAS特異的なハプロタイプと連鎖していることが示された。

【結論】SNPsを用いた関連解析やハプロタイプを用いた関連解析が、単一遺伝子病において原因変異を同定するのに非常に有効であることが判明した。日本人AS患者の59%はこの6つの原因変異によって説明できることがわかった。